UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

Année 1971

41

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

LOUIS LUCILE

née à AUXERRE (89), le 27 Juin 1944

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INDICATIONS D'UN NOUVEAU TRANQUILLISANT : LE MEDAZEPAM

Président : Monsieur BOURGUIGNON, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

Année 1971

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

---

par

LOUIS LUCILE

née à AUXERRE (89), le 27 Juin 1944

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

—

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INDICATIONS D'UN NOUVEAU TRANQUILLISANT : LE MEDAZEPAM

—

Président : Monsieur BOURGUIGNON, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549218_0025

A Monsieur le Professeur BOURGUIGNON,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre respectueuse gratitude.

P L A N

- INTRODUCTION

- LES TRANQUILLISANTS.

- ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU NOBRIUM.

- EXPERIMENTATION CLINIQUE :

    1 - Conditions d'étude.

    2 - Action du Nobrium dans les troubles névrotiques.

    3 - Action du Nobrium dans l'éthylisme.

    4 - Action du Nobrium dans les troubles psychotiques.

    5 - Action du Nobrium dans les troubles psychopathiques

- CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

La chimiothérapie dans le domaine des affections psychiatriques est d'introduction relativement récente. Certes depuis de nombreuses années sont connues des drogues ayant une action modificatrice sur le fonctionnement du système nerveux, nous voulons parler ici des Opiacés, les plus anciens, des barbituriques, des toniques nervins. Vers 1945, l'étude des alcaloïdes des solanées ouvrit la voie à la recherche des antispasmodiques de synthèse.

Mais ce n'est que vers 1952 que s'ouvrit l'ère des véritables médicaments psychiatriques par l'apparition du Largactil et l'isolement de la réserpine de Rauwolfia Serpentina. Les souvenirs de ceux qui fréquentaient les asiles d'aliénés sont somme toute récents et leurs témoignages sont unanimes pour nous montrer tout le chemin parcouru pendant ces dix dernières années. Ces médicaments s'ils n'ont pas toujours guéri complètement les malades mentaux, ont permi une transformation radicale des hôpitaux psychiatriques tant pour l'ambiance qui y régnait que pour l'idée que s'en faisait le grand public. Le malade mental devient, en effet, de plus en plus un malade comme les autres et qui peut se soigner parfois d'une façon ambulatoire. Cela veut-il dire que la Psychiatrie du rang de branche hautement spécialisée de la Médecine tend à se fondre avec la Médecine Générale ? Nous ne le pensons pas car l'apparition de ces médicaments permit aux techniques proprement psychothérapiques de prendre un nouvel essor en élargissant considérablement leur champ d'action.

A côté des substances dites neuroleptiques qui se multiplièrent rapidement, d'autres médicaments psychotropes apparurent, en particulier des médicaments ayant une action curative sur les accès dépressifs ainsi que des médicaments de l'anxiété que l'on rangea sous le nom de tranquillisants. La psychiatrie eut alors à sa disposition toute une série de médicaments réellement actifs et dont le nombre augmente sans cesse.

Nous rappellerons ici la classification des substances psychotropes proposée par DELAY.

	Sous groupes	Exemples
Psycholeptiques Sédatifs psychiques	*1 - Hypnotiques* *2 - Neuroleptiques* *3 - Tranquillisants*	Barbituriques Largactil Librium
Psychoanaleptiques Stimulants psychiques	*1 - Stimulants de la vigilance.* *2 - Stimulants de l'humeur : Thymoanaleptiques* *3 - Autres stimulants*	Amines psychotoniques Imipramine Iproniazide Vitamine C
Psychodysleptiques Pertubateurs psychiques.	*Hallucinogènes ou dépersonnalisants*	Mescaline Lysergamide Psilocybine

CHAPITRE I

LES TRANQUILLISANTS

L E S T R A N Q U I L L I S A N T S

Il s'agit de composés chimiques caractérisés essentiellement par leur action sédative psychique et qui ne sont ni hypnotiques ni neuroleptiques.

En effet, aux doses courantes l'action hypnotique est inexistante et lorsqu'elle existe, elle n'est qu'indirecte.

Par ailleurs, bien que ces substances puissent constituer une bonne thérapeutique d'appoint de l'anxiété dans les psychoses, leur action à proprement parler antipsychotique est pratiquement nulle, de même que leur administration ne s'accompagne pas de phénomènes neurologiques de type extrapyramidal.

De cette absence de propriété hypnotique et neuroleptique découle l'intérêt des tranquillisants qui constituent le traitement d'élection de l'anxiété et de l'angoisse au sens large de ces termes.

PRINCIPAUX TYPES DE TRANQUILLISANTS

Il s'agit d'un groupe chimique hétérogène dans lequel on trouve des substances d'origine diverse :

1 - Dérivés des hypnotiques non barbituriques :
le Carbamate de méthylpentynol (N'Oblivon).

2 - Dérivés des médicaments du sympathique :
le diéthyl amino-éthanol (Bactyzine).

3 - Dérivés des antihistaminiques :
l'hydroxyzine (Atarax).

4 - Dérivés des psychotoniques :
l'azacyclonol (Frenquel) isomère du pipradol (Mératran).

5 - Dérivés des curarisants :
le cresoxidiol (Décontractyl) dérivé du propanédiol,
ou le procalmadiol (Equanil),
ou le diazepan (Valium) dérivé de la diazépine.

6 - Dérivés des neuroleptiques :
dont l'éthymémazine (Sergétyl).

7 - Dérivés des antiépileptiques :
Diphénylhydantoïne (Dihydan).

Une classification purement chimique s'avère donc impossible et

une classification tenant compte des actions thérapeutiques et pharmacologiques a donc été proposée (Labhardt):

1 - Sédatifs décontracturants musculaires :

- type méprobamate
- carbamate de méthyl pentynol
- méthaminodiazepoxyde

2 - Sédatifs antihistaminiques :

- type hydroxyzine

3 - Sédatifs spasmolytiques : (action prédominante sur la musculature lisse).

- type benactyzine

Les indications cliniques respectives se dégagent en fait mal de cette classification mais, on peut remarquer que les substances du premier groupe sont cellles qui semblent les plus efficaces et que le MEDAZEPAM est à placer à côté du méthaminodiazépoxyde.

LES INDICATIONS DES TRANQUILLISANTS

Les indications des tranquillisants s'étendent de plus en plus depuis quelques années. D'une façon très générale ces médicaments sont efficaces dans les états d'inquiétude, de tension nerveuse, de troubles émotionnels, de dépression anxieuse et des néologismes tels que ceux "d'anxiolytiques" et de "tensiolytiques" ont été créés pour caractériser une action thérapeutique qui n'est véritablement devenue évidente qu'avec les tranquillisants modernes. Mais la symptomatologie sur laquelle ils agissent est souvent tout aussi difficile à définir dans un texte qu'à reconnaître chez un malade.

Ainsi une distinction est souvent faite entre anxiété et angoisse :

- L'anxiété est un symptôme psychique pur caractérisé par le sentiment de l'imminence d'un danger non défini mais attendu avec désarroi par le patient.

- L'angoisse correspond à ce même symptôme auquel s'ajoutent des signes physiques (modifications neurovégétatives, striction de la gorge, oppression thoracique etc...).

Les indications privilégiées seront donc fournies par les états névrotiques dans lesquels anxiété et angoisse sont toujours présents.

En ce qui concerne les états psychotiques, si les tranquillisants, du fait même de leur absence d'effet neuroleptique proprement dit, sont sans effet sur les éléments délirants, ils ont une action intéressante sur les éléments anxieux accompagnant le vécu délirant des psychotiques.

CHAPITRE II

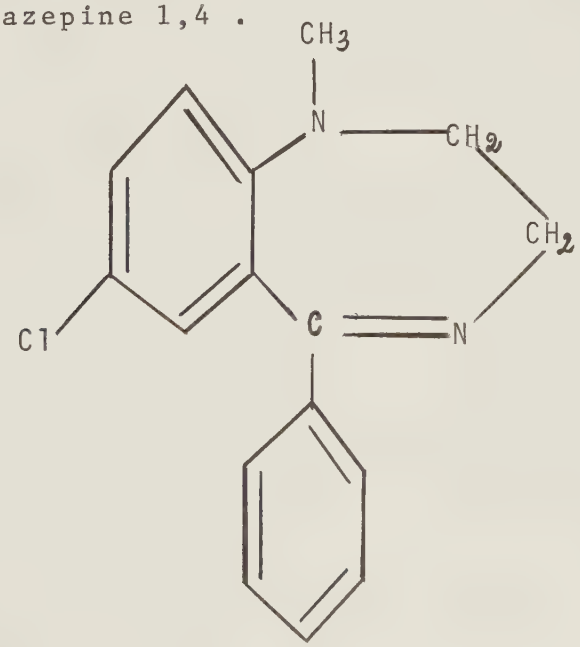
ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU NOBRIUM

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU NOBRIUM

CHIMIE

Le principe actif du Nobrium est un dérivé de la chaîne des benzodiazépines : le MEDAZEPAM ou

chloro 7 - dihydro 2,3 - methyl 1 - phenyl 5 - 1 (H) benzodiazepine 1,4 .



C'est une substance cristalline orangée, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

TOXICITE

- TOXICITE AIGUE.

Etudiée chez la souris et le rat, la toxicité aiguë du NOBRIUM est faible :

DL_{50}	chez la souris	per os	710 mg / kg.
		intrapéritonéale :	550 mg / kg.
DL_{50}	chez le rat	per os	1650 mg / kg.
		intrapéritonéale :	210 mg / kg.

- TOXICITE SUBAIGUE ET CHRONIQUE.

Le NOBRIUM est administré à diverses espèces animales selon les modalités suivantes :

- *Chez le rat* :

10 - 100 et 1000 mg/kg/jour, per os, pendant 6 semaines.
25 - 50 et 150 mg/kg/jour , per os , pendant 9 semaines.
20 - 80 et 320 mg/kg/jour , per os, pendant 47 semaines.

- *Chez le chien* :

10 - 40 mg / kg / jour, per os, pendant 4 semaines.
2 - 5 - 10 et 40 mg / kg / jour, per os, pendant un an.

- *Chez le lapin* :

100 mg / kg / jour, per os, pendant 9 semaines.

- *Chez le singe macaque* :

2 - 5 - 10 - 40 mg/kg/jour, per os, pendant 8mois et dem

Les contrôles régulièrement effectués portant sur l'état général, la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales, ainsi que les études anatomopathologiques démontrent la faible toxicité du NOBRIUM.

TERATOGENESE

Les études faites sur plusieurs générations de rats ainsi que sur des lapines gravides ont montré l'absence d'action du NOBRIUM sur la reproduction et le développement foetal.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Elles ont été étudiées sur le comportement animal (rats, souris, chats et chiens) et l'expérimentation a permis les conclusions suivantes :

1 - L'EFFET APPRIVOISANT est certain et très voisin de celui obtenu avec les mêmes doses de chlordiazepoxide (Librium). La dose de 40 mg / kg donnée par voie digestive permet de supprimer totalement l'agressivité chez 50 % des animaux.

2 - L'ACTION MYORELAXANTE.
Elle est manifeste mais est moins facilement obtenue qu'avec le Librium ou le Valium, car, il faut en moyenne donner des posologies de 20 % supérieures à celles de ces deux derniers produits quelle que soit la méthode d'étude employée : grille inclinée, chat

non narcotisé ou effet antistrychnine chez la souris.

3 - L'ACTION ANTICONVULSIVANTE.
Elle est moins prononcée que celle du Valium et s'apparente à peu près à celle du Librium.

4 - L'EFFET SEDATIF.
Etudié par " l'évitement non discriminé" de Sidman il apparait comme notoire et plus facilement obtenu qu'avec le Librium ; le quotient d'efficacité étant de : 1,2 pour le Nobrium contre 3,8 pour le Librium.

5 - L'ACTION SUR LA TENSION ARTERIELLE.
Elle est nulle chez le chien et le rat .
Elle est faible et passagère chez le chat sous forme d'une légère diminution seulement.

6 - LES MODIFICATIONS SUR L'ELECTROENCEPHALOGRAMME sont faibles comme les autres benzodiazepines ; le Nobrium renforce les rythmes rapides de 14 à 30 cycles / s.
L'expérimentation animale montre donc que les effets pharmacodynamiques du Nobrium sont essentiellement sédatifs, sans effets secondaires notoires, sur les autres fonctions.

METABOLISME

L'étude a été faite chez 12 volontaires à l'aide de MEDAZEPAM marqué au C^{14} en position 5.

Après injection d'une dose unique de 10 et 30 mg, la radioactivité totale du plasma atteint sa valeur maximale entre

la première et la troisième heure. Elle baisse ensuite jusqu'à la 5 ème ou 7 ème heure.

La radioactivité totale passe ensuite par une phase de transition irrégulière qui peut s'étendre jusqu'à la 10ème heure avec les doses de 10 mg et jusqu'au 3ème jour avec les doses de 30 mg.

La vitesse d'élimination du principe actif inchangé est de 2 à 4 heures après injection du Nobrium, les concentrations plasmatiques tombant ensuite à des valeurs qui ne sont plus mesurables. Le principe actif inchangé est lié aux protéines plasmatiques.

L'élimination urinaire du Nobrium et de ses métabolites atteint après injection de 10 ou 30 mg de Nobrium, 49 à 75 % de cette dose.

L'élimination du Nobrium et de ses métabolites par les selles peut atteindre 7,8 à 22,1 % de la dose ingérée.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION CLINIQUE

EXPERIMENTATION CLINIQUE

CONDITIONS D'ETUDE

1 - Cette expérimentation faite à l'hôpital psychiatrique a porté sur 40 cas.

Les patients étant tous de sexe masculin et en service fermé, ceci impliquant que pour la plupart, ils présentaient des troubles psychiatriques importants.

- Les doses administrées se sont situées entre 20 et 60 mg par jour, réparties en deux ou trois prises.
La prise matinale étant parfois plus élevée que les autres, l'angoisse au réveil étant souvent plus importante.

- Selon les malades, la durée du traitement s'est étagée entre 8 jours et trois mois. Dans l'intérêt des malades, l'administration du produit a été arrêtée en cas d'inefficité pour être au besoin remplacée par un autre traitement.

2 - En cas de traitement associé, celui-ci ne comprenait, bien sûr, pas de tranquillisants.

Selon les cas, le Nobrium a été prescrit d'emblée ou en substitution à un autre tranquillisant (Equanil ou Valium le plus souvent).

- Dans certains cas un placébo a été utilisé en remplacement du Nobrium dans une tentative de dissociation au niveau de l'amélioration obtenue
  - de la part attenante au produit chimique lui-même
  - et de celle pouvant être liée aux bénéfices que retirait le patient de sa mise en confiance par ses entretiens avec le personnel hospitalier.

- Une expérimentation en double aveugle eut été souhaitable pour une vision objective de ce problème mais celle-ci s'est avérée pour des raisons naturelles difficilement réalisable dans un service hospitalier ayant à sa disposition un personnel en nombre insuffisant.

3 - En cas de traitement neuroleptique associé, celui-ci ne comprenait, bien sûr, pas de tranquillisants et le Nobrium a été prescrit uniquement lorsque l'effet produit par le traitement antérieur était stabilisé depuis suffisamment longtemps pour que les modifications observées puissent être ratachées à l'action du MEDAZEPAM.

- Une surveillance biologique faite à l'aide des tests suivants :
  - Numération formule sanguine
  - Urée - Glycémie
  - Bilan hépatique,

a montré l'inocuité du Nobrium.

4 - Bien que le plus souvent la symptomatologie des malades ait été difficilement rattachable à un cadre nosographique précis, nous allons par soucis de clarté exposer les différents cas étudiés en tentant de les classer en fonction d'un schéma plus rigoureux.

Nous étudierons donc successivement l'activité du NOBRIUM dans :

1 - Les troubles névrotiques

2 - L'éthylisme

3 - Les troubles psychotiques

4 - Les troubles "psychopathiques".

Les résultats obtenus ont été appréciés en considération :

- des modifications apportées au niveau des symptômes,
- de la tolérance au produit.

Ces résultats ont été codifiés de la façon suivante :

TRES BON	: Amélioration rapide et complète
BON	: Amélioration suffisante pour envisager la sortie du malade.
MEDIOCRE	: Résultat indéniable mais insuffisant pour parler de guérison, ou résultat trop transitoire.
NUL	: Pas d'action observée.

ACTION DU NOBRIUM

DANS LES

TROUBLES NEVROTIQUES

ACTION DU NOBRIUM DANS LES TROUBLES NEVROTIQUES

OBSERVATION N° 1

M. André L... 30 ans, peintre en bâtiment.

DIAGNOSTIC : Dépression réactionnelle.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 15 jours.

RESULTAT : très bon.

TOLERANCE : bonne.

- Première hospitalisation.
- A son entrée, il présente un syndrôme dépressif réactionnel à des difficultés conjugales (en instance de divorce).
- Son anxiété est manifeste : pleure, s'accuse d'avoir tué femmes et enfants pendant les évènements de la guerre d'Algérie.(A l'époque était dans un commando de parachutistes au service de l'O.A.S.).
- Expose des idées suicidaires.

Il s'agissait en fait d'une personnalité immature venant chercher refuge et sécurisation à l'hôpital psychiatrique.

Après 8 jours de traitement, le comportement du malade apparait très changé : il n'exprime plus d'idées suicidaires et envisage sans angoisse pathologique de réintégrer la vie active. Il sort au bout de 15 jours avec le même traitement.

OBSERVATION N° 2

M. Claude D... 35 ans, manutentionnaire.

DIAGNOSTIC : Dépression névrotique .

POSOLOGIE : { 40 mg / jour pendant 6 jours (Nozinan).
: { 30 mg / jour pendant 1 mois (Nozinan).

RESULTAT : Bon.

TOLERANCE : Somnolence pour une dose supérieure à 30 mg.

- 10 jours après sa sortie d'un service libre, il vient à l'hôpital se plaignant :
  - d'insomnies,
  - d'idées obsédantes et anxiogènes de passages à l'acte impulsifs qu'il redoute, tels que : vols, fugue, tentative d'autolyse.
- Par ailleurs, il présente des conduites d'échec répétées l'installant dans un cercle vicieux agravant le syndrome dépressif
-En association avec le Nozinan, le Nobrium permet d'obtenir la disparition des idées obsédantes et de l'insomnie.
Le malade reprend son travail et envisage une psychothérapie.

OBSERVATION N° 3

M. François P... 26 ans, maçon.

DIAGNOSTIC : Névrose phobique.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant I mois.

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Première hospitalisation.

- A son entrée, M. P... est crispé, tendu et présente un tremblement nerveux généralisé, avec une sensation de boule dans la gorge. Les seuls éléments exprimés sont : "les nerfs craquent" "je voudrais dormir"...

Le jeune homme qui jusqu'alors travaillait comme maçon dans les Landes et vivait seul avec sa mère, était depuis 10 jours dans la famille de sa soeur et, à la suite de problèmes pour trouver un emploi, avait présenté des troubles du comportement liés à une absorption massive d'alcool, ce qui avait inquiété sa soeur.

- La crise aiguë d'angoisse étant passée, M. P... présentait encore de façon intermittente un tremblement généralisé. Ce symptôme apparaissant lorsqu'il était en présence de personnes ou de situations jusqu'alors inconnues. Depuis l'âge scolaire, il souffrait de l'angoisse de trembler.

- Sa problèmatique étant "peur d'être regardé avec peur de trembler", le tremblement ayant pour conséquence d'être remarqué par l'entourage.

Dans la mesure où le malade s'était progressivement adapté au service, son anxiété était moindre mais, en fait, elle réapparaissait dès qu'il n'avait pas pu prévoir

- Sous l'effet du traitement ces derniers accès ont été calmés.

OBSERVATION N° 4

Monsieur Mohamed M... 32 ans.

DIAGNOSTIC : Sinistrose

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 3 mois.

RESULTAT : Bon.

TOLERANCE : Bonne.

Depuis 2 ans, Monsieur M... se plaint de lombalgies tenaces,

survenues à la suite d'un accident du travail.
-Alors que l'examen organique est strictement normal, il reste alité la plus grande partie de la journée, porte un corset en permanence et ne marche qu'avec des béquilles.
Antérieurement, chaque tentative de sortie a été suivie d'une réhospitalisation immédiate.
M. M... présentait des chutes avec pseudo perte de connaissance à la moindre contrariété vécue au dehors, et était alors amené par Police Secours.

- Jusqu'alors il n'avait eu pour traitement que des injections intra-musculaires d'eau distillée, ce qui était resté inefficace. En fait, lorsque nous l'avons vu, le malade nous a semblé en proie à une anxiété particulièrement vive, liée à la conviction absolue qu'il était devenu impotent et inapte à toute reprise de son travail. Ace sentiment de déchéance physique s'ajoutait un sentiment de dévalorisation morale.

- Après une semaine de traitement, l'anxiété était moindre, les possibilités de contact très améliorées et le malade s'est mis à faire des marches de plus en plus longues, abandonnant successivement béquilles et corset, sans cependant envisager dans l'immédiat une reprise de son travail.

OBSERVATION N° 5

M. François I... 48 ans.

DIAGNOSTIC : Névrose hystérique - Plaintes hypocondriaques.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 15 jours.

RESULTAT : Nul

TOLERANCE : Aggravation de l'asthénie.

- Malade hospitalisé depuis 8 mois, se plaignant de précordialgies et de la peur d'avoir une maladie cardiaque. Il décrit ses douleurs avec théâtralisme et maniérisme et cette nosophobie est pratiquement devenue son unique préoccupation, ce qui entrave son activité de façon considérable.
A noter que tous les examens cliniques étaient normaux.

- Le traitement n'a modifié en rien la stérotypie de son discours et de son comportement.

OBSERVATION N° 6

M. Jacques H... 45 ans.

DIAGNOSTIC : Hystérie de conversion.

POSOLOGIE : 60 mg / jour pendant 10 jours.

RESULTAT : Nul

TOLERANCE : Bonne.

- Malade hospitalisé depuis 6 mois affirmant qu'il étouffe et persuadé qu'il a un cancer de la gorge? Ce symptome est apparu peu de temps après le décès d'un oncle par néo du larynx.
- Tous les matins, il se plaint d'étouffer, de sensation de mort imminente, et montre comme pièce à conviction des plaies qu'il se provoque lui-même par un mordillement constant de ses lèvres.
- Après l'échec d'autres traitements, le Nobrium est administré à doses suffisamment élevées mais sans plus de résultats.

OBSERVATION N° 7

M. LE J... Hubert 20 ans.

DIAGNOSTIC : Depression Réactionnelle avec tentative de suicide.

POSOLOGIE ; 30 mg / jour pendant 1 mois

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Au cours de manoeuvres pénibles au service militaire pour lesquelles, ayant le sentiment d'avoir une endurance physique insuffisante, il craignait "d'aller au trou"...M. LE J... se jette par la fenêtre pour fuir son angoisse insurmontable.

- Le diagnostic d'entrée dans la schizophrénie avait d'abord été porté. Mais l'absence d'éléments délirants, la cohérence du discours, la nature de l'anxiété et l'adhésion constante à la réalité nous ont fait rejeter le diagnostic de psychose dissociative.

- Par ailleurs, le contexte : père militaire de carrière, très autoritaire et soucieux des conventions et convenances terrorisant son fils. Celui-ci avait décidé de dévancer l'appeldans l'espoir de se faire pardonner ses échecs universitaires.

- A son entrée, M. LE J... était préoccupé par la façon dont sa réintégration familiale allait se passer et vivait dans l'anxiété permanente d'être rejeté étant tenu pour "fou" après cette tentative de suicide que, lui, expliquait comme étant une réaction de panique.

- Peu de temps après le début du traitement, le malade étant plus calme, il lui a été possible d'avoir une vision moins pessimiste des faits et également de commencer à aborder la relation de dépendance pathologique le liant au père.

OBSERVATION N° 8

M Yves C... 55 ans.

DIAGNOSTIC : Agoraphobie.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 30 jours.

RESULTAT : Médiocre.

TOLERANCE ; Asthénie.

- M. Yves C... était hospitalisé depuis 8 mois pour une agoraphobie telle qu'il s'était enfermé chez lui pendant un mois et avait de ce fait interrompu son activité professionnelle.

- Dans les antécédents : épisodes identiques.
Sa mère était agoraphobe et il semblait pour M. Yves C...que sa maladie était inévitable car transmise génétiquement. Il subissait passivement son sort.

- Par ailleurs, se plaignait d'insomnie, de crises d'angoisse avec sensation d'oppression thoracique.

- Le Nobrium a eu dans ce cas une action favorable sur le sommeil, sur la fréquence des crises d'angoisse mais aucune action sur le symptome phobique.
- Par ailleurs, M. Yves C... accusait une asthénie qu'il attribuait au produit.

OBSERVATION N° 9

M. Alain G... 35 ans.

DIAGNOSTIC : Névrose phobique ancienne.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 1 mois (+ Nozinan).

RESULTAT : Faible et transitoire : Médiocre.

TOLERANCE: Bonne.

-Depuis toujours Monsieur Alain G... souffre de vertige phobique , symptome qui progressivement s'est agravé.
- Depuis deux ans est hospitalisé et régulièrement tente de se confronterà sa situation phobique en essayant de passer sur des ponts ou autres espaces où il craint d'être irrésistiblement attiré par le vide. Toutes tentatives soldées d'échec provoquant une recrudescence de son anxiété.

- Dans un premier temprs sous l'effet du traitement Monsieur G... a eu l'impression qu'il allait vaincre sa phobie mais en fait, cette amélioration s'est montrée transitoire.

OBSERVATION N° 10

M. Pierre M... 50 ans.

DIAGNOSTIC : Névrose d'angoisse.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 40 jours

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Monsieur M... est hospitalisé pour un état d'anxiété aiguë évoluant depuis une quinzaine de jours. Il se plaint d'insomnie d'une sensation d'agitation intérieure et d'une incapacité à une activité normale. Il rumine sur un mode obsessionnel diverses préoccupations professionnelles qui lui semblent insurmontables.

- Le traitement a une action favorable sur le sommeil et sur l'anxiété, ainsi que sur les préoccupations obsédantes.

OBSERVATION N° 11

Monsieur Mohamed H... 35 ans, ouvrier.

DIAGNOSTIC : Céphalées, Sinistrose.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 45 jours

RESULTAT : Médiocre

TOLERANCE : Bonne.

- Algérien peu francophone, Monsieur H... avait eu un accident du travailavec traumatisme cranien bénin (pas de fracture, pas d'hématome ni contusion).

- Dans la petite enfance, il avait eu un accident plus grave avec enfoncement de la boite cranienne à droite.

- A son entrée, pleure, geint, se plaint de céphalées intolérables, explique qu'il n'est plus bon à rien.

- Après 5 jours de traitement, Monsieur H... est plus paisible mais continue à se plaindre de maux de tête.

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS

DANS LES TROUBLES NEVROTIQUES

OBS. N°	DIAGNOSTIC	POSOLOGIE	DUREE	RESULTAT
1	Dépression réactionnelle.	30 mg	15 jours	Très Bon
2	Dépression névrotique	30 mg	20 jours	Bon
3	Névrose phobique	30 mg	30 jours	Bon
4	Sinistrose. Hypocondrie.	30 mg	90 jours	Bon
5	Névrose hystérique	40 mg	15 jours	Nul
6	Hystérie de conversion	60 mg	10 jours	Nul
7	Dépression réactionnelle	30 mg	1 mois	Bon
8	Agoraphobie	40 mg	30 jours	Médiocre
9	Vertige phobique	30 mg	30 jours	Médiocre
10	Névrose d'angoisse	30 mg	40 jours	Bon
11	Sinistrose	30 mg	40 jours	Médiocre

A C T I O N D U N O B R I U M

D A N S

L ' E T H Y L I S M E

ACTION DU NOBRIUM DANS L'ETHYLISME

- Cette étude fait suite à celle des névroses car nous avons estimé que la symptomatologie de ce type de malade était étroitement liée à leur structure névrotique.

OBSERVATION N° 12

M. Philippe B... 30 ans

DIAGNOSTIC : Ethylisme chronique. Prédélirium. "Border Line"

POSOLOGIE : 60 mg / jour pendant 1 mois (+ Curethyl, Vitamines, Mogadon.)

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Est amené par sa femme qui demande une cure de désintoxication

A l'entrée :
- agitation psychomotrice
- confusion mentale
- délire à tonalité anxieuse

- Rapidement les effets favorables sur l'agitation psychomotrice à l'anxiété se fait sentir. De même la confusion regresse. Mais,

il subsiste certaines bizarreries du comportement faisant suspecter une structure psychotique sous-jacente.

OBSERVATION N° 13

Monsieur André G... 58 ans

DIAGNOSTIC : Ethylisme chronique (vin).

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 10 jours.

RESULTAT : Nul

TOLERANCE : Difficilement appréciable.

- A son entrée :
  - Troubles du comportement
  - Confusion mentale
  - Désorientation Temporo-spatiale
  - Délire onirique.
  - Perturbation neurovégétative
  - Hyperthermie, deshydratation.

- On a la notion de 3 épisodes de Délirium Tremens identiques dans les antécédents.

- Sous l'effet de la réanimation médicale, l'état somatique s'améliore, mais Monsieur G... reste légèrement confus et surtout pleurniche, geint sans cause apparente. Ce trouble du comportement ne regressera pas mais en fait semble lié à l'atteinte cérébrale organique d'origine toxique.

OBSERVATION N° 14

Monsieur Marcel M... 51 ans, plombier.

DIAGNOSTIC : Ethylisme chronique

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 6 semaines

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

Monsieur Marcel M... est hospitalisé pour troubles du comportement et du caractère avec violence envers l'une de ses filles de 17 ans qui refuse d'épouser le père du bébé qu'elle vient d'avoir.

- Il présente :- signes d'imprégnation massive qu'il nie
  - troubles mnésiques
  - tendance dépressive : raconte tout d'une voix triste et désabusée.

- Sous l'effet du traitement les troubles du caractère, du comportement et la note dépressive ont régressé permettant la sortie du malade.

OBSERVATION N° 15

Monsieur Alain VAN W... 25 ans, Régleur.

DIAGNOSTIC : Ethylisme chronique réactionnel.

POSOLOGIE : 20 mg / jour pendant 1 mois.

RESULTAT : Très Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Le début de l'intoxication remonte au service militaire et semble avoir été favorisée par une déception sentimentale. Dans ce cas précis, la structure névrotique du malade était particulièrement nette, celui-ci ayant conscience de son comportement autodestructeur et de la place importante occupée

par ses conflits familiaux à l'origine de ses problèmes actuels.

- A son entrée, il présentait un syndrome dépressif important avec insomnie, sentiment de dévalorisation, tremblement émotif témoignant une anxiété vive.
Monsieur VAN W..., lors des permissions, buvait dans le but de confronter sa résistance aux effets de l'association alcool - Esperal.

- A l'arrêt de l'Espéral, le Nobrium a été prescrit et le malade soulagé de son anxiété a pu commencer à aborder ses problèmes lors d'entretiens psychothérapiques.

OBSERVATION N° 16

Monsieur Earl E... 78 ans.

DIAGNOSTIC : Psychose alcoolique et réaction de deuil pathologique.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 8 jours (+ Vitamines B1 B6 Dogmatil).

RESULTAT : Nul

- Alcoolisme chronique avec importants signes d'impregnation somatique. Etat dépressif depuis le décès de l'épouse, associé à des idées délirantes de préjudice et de ruine accompagnées de troubles du comportement : fuite, incurie, agitation.

- Dans ce cas le Nobrium n'a apporté aucune amélioration au niveau de l'agitation et de l'anxiété.

OBSERVATION N° 17

Monsieur Clovis M... 60 ans, Boucher.

DIAGNOSTIC : Ethylisme chronique

POSOLOGIE ; 60 mg / jour pendant 1 mois (+ Vitaminothérapie)

RESULTAT : Très Bon

- A son entrée, le malade est agressif, opposant et menaçant. Il est amené par sa femme qui a peur de lui.

- Dans ce cas, le Nobrium à dose élevée s'est avéré avoir une excellente propriété sédative.

OBSERVATION N° 18

Monsieur Claude V... 35 ans.

DIAGNOSTIC : Décompensation dépressive d'une structure phobique avec ethylisme réactionnel (3ème hospitalisation).

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 1 mois (+ Surmontil 25 mg)

RESULTAT : Très Bon

TOLERANCE : Bonne.(Alors qu'avec le Valium il se plaignait de somnolence).

- Monsieur V... revient de lui-même, se plaignant de "complexes" Dans la rue, il a peur d'être regardé ; cette peur est encore plus importante dans les magasins d'où il est obligé de partir avant mêmed'avoir fait ses achâts. Boit pour se donner du courage mais est satisfait par cette solution.
- Il vit dans un isolement affectif important.
- Après un mois de traitement Monsieur V... peut reprendre son

travail et se sent libéré de ses "complexes".

OBSERVATION N° 19

Monsieur Pierre V... 35 ans, ancien légionnaire.

DIAGNOSTIC : Agitation psychomotrice - Ethylisme d'appoint scandale sur la voie publique , amené en placement d'office.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 2 mois.

RESULTAT : Très Bon.

- Après tentative de violence sur son amie Monsieur V... est hospitalisé en Placement d'office.
- Les effets de l'alcool étant dissipés, il s'agit en fait d'un homme calme, mais il supporte mal l'attente de sa conversion de placement dont dépend sa sortie du service. Aucun élément de son comportement ne justifiant la prolongationde son hospitalisation.
- C'est de lui-même qu'il demande à être calmé car il craint de "tout casser", ne supportant pas cette attente. De lui-même il perçoit le bénéfice qu'il tire du traitement (un placébo a été administré en contre-épreuve et a provoqué une réapparition de l'anxiété.

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS

DANS L'ALCOOLISME

OBS.N°	PARTICULARITES	POSOLOGIE	DUREE	RESULTAT
12	"Etat limite" Agitation ++	60 mg	30 jours	Bon
13	Atteinte organique	40 mg	10 jours	Nul
14	Tendance dépressive.	30 mg	45 jours	Bon
15	Problématique névrotique	20 mg	30 jours	Très Bon
16	Psychose alcoolique Mélancolie délirante	30 mg	8 jours	Nul
17	Agressivité	60 mg	30 jours	Très Bon
18	Ethylisme réactionnel à une structure phobique.	30 mg	30 jours	Très Bon
19	Agitation psychomotrice Ethylisme d'appoint.	30 mg	60 jours	Très Bon

ACTION DU NOBRIUM

DANS LES

TROUBLES PSYCHOTIQUES

ACTION DU NOBRIUM DANS LES TROUBLES PSYCHOTIQUES

OBSERVATION N° 20

Monsieur Mohamed B... 29 ans, Tunisien.

DIAGNOSTIC : Schizophrénie évoluant depuis 1964. Placement d'office pour grivèleries d'aliments et vagabondage. (sans domicile fixe).

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 1 mois (+ Largactil, Halopéridol, Nozinan).

RESULTAT : Médiocre

TOLERANCE : Bonne.

- Depuis 8 ans s'inscrit dans diverses facultés sans jamais se présenter aux examens. Son désarroi provient de son sentiment de persécution lié à la non reconnaissance universelle de son génie. Sa revendication à être reconnu comme tel, est exprimée dans un discours logorrhéique, flou, abstrait, maniéré. Il nie son exclusion du monde universitaire : rejet qui est le centre du problème.

- Progressivement Monsieur B... adhère plus à la réalité mais son anxiété persiste et se traduit par une instabilité psychomotrice. Sous l'effet du traitement l'instabilité est moins manifeste mais l'anxiété est restée importante.

OBSERVATION N° 21

Monsieur Robert A... 45 ans.

DIAGNOSTIC : Psychose paranoîaque avec plaintes hypocondriaque. Hospitalisé en Placement d'office en Novembre 1969

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 2 mois (+ Halopéridol + Surmontil)

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Légère asthénie.

- Le malade avait été hospitalisé pour un délire de persécution, se plaignant de douleurs dans les épaules, de sensations d'étouffement et reliant ses troubles à des installations électriques défectueuses. A plusieurs reprises il coupe le courant, d'où plaintes des voisins.

- Par ailleurs depuis 1967, tendance dépressive réactionnelle à une faillite.

- Lorsque le Nobrium est administré il n'existe plus de symptomatologie délirante mais une anxiété concernant sa sortie et ses problèmes familiaux. (son épouse refusant de reprendre la vie commune).

- Dans ce cas, le traitement a été efficace.

OBSERVATION N° 22

Monsieur André C... 58 ans.

DIAGNOSTIC : Délire chronique enkysté .

POSOLOGIE : 50 mg / jour pendant 3 mois (+ Halopéridol + Nozinan).

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Le malade était hospitalisé depuis 10 ans pour des idées délirantes avec culpabilité massive et autoaccusation concernant des actes commis lors de la Résistance.
- Le délire persistait à un état latent et l'inactivité du malade semblait liée à son anxiété.
- Le traitement eut pour effet la reprise d'une petite activité et une amélioration du contact.

OBSERVATION N° 23

Monsieur Marcel F... 52 ans.

DIAGNOSTIC : Mélancolie délirante

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 8 jours (+ Imipramine + Nozinan).

RESULTAT : Nul

TOLERANCE : Agravation de l'asthénie.

- Monsieur F... avait été hospitalisé à la suite de troubles du caractère et du comportement avec tentative de violence à son domicile alors que jusque là, il avait toujours été "gentil et calme".
- Le début des troubles semblait remonter à un accident de l'anesthésie (syndrome cérébéleux) lors d'une intervention pour un accident du travail 2 ans auparavant.
- En tant qu'étranger (Espagnol), Monsieur F... avait craint que la sécurité sociale refuse de l'indemniser; puis , ensuite interprétait comme hostilité à son égard tout fait survenant

soit au dehors soit chez lui, (crainte que ses aliments soient empoisonnés par sa femme) d'où ses comportements impulsifs et inhabituels de violence.

- Parallèlement, il présentait des idées de suicide.

- Dans ce cas, le produit reste sans effet sur l'état d'anxiété et l'impulsivité sous-jacente.

OBSERVATION N° 24

Monsieur Paul B... 30 ans.

DIAGNOSTIC : Agitation psychomotrice chez un schizophrène.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 3 semaines (+ Largactil
+ Tementil
+ Nozinan).

RESULTAT : Médiocre.

TOLERANCE ; Bonne.

- A son entrée, Monsieur B... présentait une agitation psychomotrice importante, avec attitude ludique, impulsivité et thèmes délirants métaphysiques ou mystiques.
De lui-même, après disparition des hallucinations auditives, il exprimait un sentiment d'angoisse profonde provoqué par l'impression : "d'être seul et abandonné par les voix qui le guidaient dans ses actes".

- Le traitement anxiolytique lui a permis transitoirement d'aborder, lors des entretiens, ce problème de solitude angoissante.

OBSERVATION N° 25

Monsieur Georges J... 32 ans, Infirmier.

DIAGNOSTIC : Psychose dissociative.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 3 semaines (+ Nozinan + Halopéridol)

RESULTAT : Nul

TOLERANCE : Bonne.

- Le début avait été marqué par :
  - une insomnie.
  - une impression de vide, d'indifférence, d'étrangeté de l'ambiance.
  - un sentiment de dépersonnalisation : ce qu'il récite ne vient pas de lui - Il parle sur un mode impersonnel : "on", "nous"
  - un syndrome d'influence.
- Après amélioration de ces troubles, il se plaignait de sa peur d'être "transformé" par les neuroleptiques.
- Le traitement resta sans effet.

OBSERVATION N° 26

Monsieur Alain G... 19 ans.

DIAGNOSTIC : Schizophrénie - Crises d'agitation psychomotrice. Idées obsédantes de culpabilité.

POSOLOGIE : a) 30 mg / jour pendant 8 jours

b) puis 50 mg / jour pendant 15 jours (Association Halopéridol - Largactil).

RESULTAT : a) Nul

b) Faible sur l'anxiété, moyen sur l'agitation.

TOLERANCE : somnolence.

- Monsieur G... était transféré d'un service libre pour crises d'agitation psychomotrice en rapport avec sa lutte contre son attirance homosexuelle qui le culpabilisait. "Je me sens attiré par les garçons, alors, je casse tout pour éviter cela".
- Cette obsession et l'anxiété étaient maximums le soir.
- Une augmentation des doses calma l'agitation mais eut un effet moindre sur l'anxiété.

OBSERVATION N° 27

Monsieur Jean B... 67 ans.

DIAGNOSTIC : Mélancolie délirante à thèmes hypocondriaques centrés sur la constipation.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 10 jours (+ Tofranil + Nozinan).

RESULTAT : Nul.

- Monsieur B... avait fait une tentative d'autolyse et désirait entrainer sa femme dans la mort. Par ailleurs, il se plaignait d'avoir le ventre bouché, plus de jambes, de ne pas pouvoir avaler et avait tenté d'extirper une masse de la gorge de sa femme.
- Il présentait : - un apragmatisme
  - une anorexie
  - une insomnie
  - une profonde douleur morale.
- Dans ce cas, l'action fut nulle.

OBSERVATION N° 28

Monsieur Jean-Claude R... 30 ans.

DIAGNOSTIC ; Schizophrénie.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 1 mois (+ Halopéridol + Taractan).

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Bonne.

- Le malade est amené par sa famille pour des troubles du comportement qui leur font craindre une rechute. Le malade est agité, insomniaque, mais ne présente pas d'éléments délirants, alors que ceux-ci étaient au premier plan lors des hospitalisations antérieures.
- Cette nouvelle hospitalisation angoisse le malade et, à ce niveau, le traitement s'est montré actif.

OBSERVATION N° 29

Monsieur David D... 22 ans, ancien manoeuvre.

DIAGNOSTIC : Excitation psychomotrice chez un schizophrène.

POSOLOGIE : 50 mg / jour pendant 3 mois (+ Halopéridol + Oxaflumine + Largactil).

RESULTAT : Très Bon.

TOLERANCE : Bonne.

- Le début apparent remontait à 1964.
- Le malade était à nouveau hospitalisé pour :
  - Troubles du comportement,
  - Thèmes délirants polymorphes mégalomaniaques persécutifs.

- Malgré les doses massives de neuroleptiques l'excitation psychomotrice persistait. La dynamique du tracé électroencéphalographique évoquait une anxiété majeure et effectivement l'excitation psychomotrice céda avec 50 mg de Nobrium.
- Ce cas met en évidence l'activité anxiolytique du Médazepam.

OBSERVATION N° 30

Monsieur Claude D... 30 ans.

DIAGNOSTIC : Bouffée délirante.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 1 mois (+ Largactrex
puis 30 mg / jour " " " + Dogmatil).

RESULTAT : Bon

TOLERANCE : Somnolence à 40 mg / jour.

- Des thèmes délirants de persécution et d'influence, sous l'effet des neuroleptiques, font place rapidement à une perplexité anxieuse concernant m'épisode récent que MonsieurD... vient de vivre.
- Un mois après son entrée Monsieur D... est en état de sortir.

OBSERVATION N° 31

Monsieur Paul C... 56 ans.

DIAGNOSTIC : Schizophrénie.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 6 jours (+Largactil
puis 50 mg / jour pendant 8 jours + Tementil).

RESULTAT : Nul.

TOLERANCE : A 50 mg, se plaint "d'abattement".

- Monsieur C..., hospitalisé depuis 12 ans, continuait tous les matins à se plaindre de sensations de modification corporelle variables d'un jour à l'autre de même que les explications qu'il en donnait.

- Après une amélioration passagère mais qui avait également été obtenue avec un placébo, l'anxiété s'est remanifestée de façon identique.

OBSERVATION N° 32

Monsieur Alain L... 29 ans.

DIAGNOSTIC : Psychose dissociative.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 1 mois.

RESULTAT : Médiocre.

- Ce malade se plaignait de l'impression de ne pouvoir communiquer et avait effectivement, entre autres choses, une inhibition à l'égard du langage.

- Les possibilités de contact ont été améliorées pendant une quinzaine de jours, ce qui est trop bref pour être jugé en tant que bon résultat.

OBSERVATION N° 33

Monsieur Christian T... 19 ans.

DIAGNOSTIC : Hébéphréno-catatonie.

POSOLOGIE : 50 mg / jour pendant 10 jours.
(+ Halopéridol, Largactil, Nozinan).

RESULTAT : Nul

- Attitude suicidaire : se jette du haut de l'armoire de sa cham-

bre. Refus complet de toute alimentation.
- Mutisme complet mais syndrome d'influence probable.
- Toute thérapeutique est restée inactive.

OBSERVATION N° 34

Monsieur Jacques E... 47 ans.

DIAGNOSTIC : Schizophrénie ancienne.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 3 semaines.
(+ Neuleptil, Oxaflumine).

RESULTAT : Nul.

- Ce malade, hospitalisé depuis 12 ans, ne présentait plus d'éléments délirants à proprement parler mais une instabilité motrice avec akathisie et tassikinésie résistant à tout traitement.

- Après trois semaines de traitement, la symptomatologie était inchangée.

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS

DANS LES TROUBLES PSYCHOTIQUES

OBS. N°	DIAGNOSTIC	POSOLOGIE.	DUREE	RESULTAT
20	Psychose dissociative.	40 mg	1 mois	Médiocre
21	Délire hypocondriaque. Dépression réactionnelle	30 mg	2 mois	Bon
22	Délire chronique	50 mg	3 mois	Bon
23	Mélancolie délirante.	40 mg	8 jours	Nul
24	Schizo-maniaque	30 mg	3 semaines	Médiocre
25	Psychose dissociative	40 mg	3 semaines	Nul
26	Agitation psychomotrice Schizophrène.	50 mg	15 jours	Médiocre
27	Mélancolie délirante.	40 mg	10 jours	Nul
28	Schizophrénie.	40 mg	1 mois	Bon
29	Excitation psychomotrice chez un shizophréne.	50 mg	3 mois	Très Bon
30	Bouffée délirante.	40 mg	1 mois	Bon
31	Schizophrénie ancienne.	50 mg	10 jours	Nul
32	Schizophrénie	40 mg	30 jours	Médiocre
33	Hebephrène.	50 mg	10 jours	Nul
34	Akathisie	40 mg	3 semaines	Nul

A C T I O N D U N O B R I U M

C H E Z L E S

P E R S O N N A L I T E S P S Y C H O P A T H I Q U E S

A C T I O N D U N O B R I U M

SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT OU DU CARACTERE

DES CAS POUVANT ETRE RATTACHES AU CADRE GENERAL

DES

P E R S O N N A L I T E S P S Y C H O P A T H I Q U E S .

OBSERVATION N° 35

Monsieur Claude A... 48 ans.

DIAGNOSTIC : Syndrome dépressif atypique.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 1 mois et demi (Surmontil)

RESULTAT : Très Bon

TOLERANCE : Sécheresse de la bouche.

- Au cours d'une instruction judiciaire pour vol de voiture, Monsieur A... avait présenté :
  - une dépression d'allure mélancolique avec refus d'aliments et autoagressivité. (Tentative de suicide au Mandrax).
- Dans les antécédents, on retrouve des histoires identiques de vol de véhicule sous l'empire d'une impulsion incontrôlable.

- A son entrée, anxiété démonstrative avec pleurs autoaccusation et demande de "juste punition".
- Après 15 jours de traitement Monsieur A... ne semble pas avoir d'idées de suicide et est devenu capable d'analyser sa situation avec un certain calme et cette amélioration a été stable.

OBSERVATION N° 36

Monsieur Louis B... 33 ans, Sapeur-pompier.

DIAGNOSTIC : Immaturité affective avec troubles du caractère.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 1 mois.

RESULTAT : Très Bon.

- A la suite d'une dispute avec un collègue, Monsieur B... injurie un commandant et est pris d'un accès de colère violente.
- Après un séjour prolongé dans un hôpital militaire et la décision de réforme, il nous est adressé.
- Toute sa biographie dénote en fait une immaturité affective pathologique avec une incapacité à réagir aux frustrations imposées par la réalité.
- Alors que divers traitements neuroleptiques avaient provoqué une aggravation des troubles, on eut avec le Nobrium un excellent résultat.

OBSERVATION N° 37

Monsieur Bernard B... 24 ans.

DIAGNOSTIC : Déséquilibre mental - Délinquance - Toxicomanie

POSOLOGIE : 40 mg / jour (+ Dogmatil - Neuleptil).

RESULTAT : Bon.

- Monsieur Bernard B... est hospitalisé à la suite de vol d'ordonnances. Le début des troubles remonte à la petite enfance avec : anxiété nocturne, violence, agressivité à l'égard du petit frère, instabilité scolaire.
- Il se plaint de "crises d'angoisse" l'empêchant de s'alimenter. Le nombre des crises diminua sous l'effet du traitement.

OBSERVATION N° 38

Monsieur Bernard L... 21 ans.

DIAGNOSTIC : Troubles caractériels - Délinquance.

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 1 mois et demi.

RESULTAT : Bon.

- Monsieur L... a été hospitalisé à la suite d'une histoire de vol. A fait plusieurs séjours en maison de redressement.
- Dans le service, il est calme et considéré comme " bon travailleur ".

OBSERVATION N° 39

Monsieur Roger L... 19 ans.

DIAGNOSTIC : Délinquant

POSOLOGIE : 30 mg / jour pendant 1 mois.

RESULTAT : Bon.

- Evadé d'un service psychiatrique de province, Monsieur L... est à nouveau hospitalisé à la suite d'un vol.
- Lors de son séjour dans le service, son comportement n'a posé aucun problème.

OBSERVATION N° 40

Monsieur Christian C... 22 ans.

DIAGNOSTIC : Epileptique - Débilité mentale.

POSOLOGIE : 40 mg / jour pendant 3 mois.
(+ Mysoline - Tegretol - Neuleptil).
RESULTAT : Bon.

- Monsieur C... a pratiquement toujours vécu en hôpital psychiatrique. Bien que posant peu de problèmes, il présente parfois un comportement exhubérant très mal supporté par l'entourage.
- Après 8 jours de traitement l'amélioration se fait sentir et se maintient par la suite.

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS

CHEZ LES PSYCHOPATHES.

OBS N°	DIAGNOSTIC	POSOLOGIE	DUREE	RESULTAT
35	Syndrome dépressif atypique	30 mg	3 mois	Très bon
36	Personnalité immature	30 mg	2 mois	Très Bon
37	"Deséquilibre mental"	40 mg	2 mois	Bon
38	Caractériel délinquant	30 mg	45 jours	Bon
39	Caractériel délinquant	30 mg	30 jours	Bon
40	Epiléptique Débilité	40 mg	3 mois	Bon

TABLEAU RECAPITULATIF DES 40 CAS ETUDIES

	Nombre de CAS.	Très Bon	Bon	Médiocre.	Nul.
NEVROSES	11	1	4	4	2
ETHYLISME	8	4	2		2
PSYCHOSES	15	1	4	4	6
PSYCHOPATHES	6	1	5	0	0
TOTAL	40	7	15	8	10

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons ici les résultats thérapeutiques obtenus dans un service fermé d'hôpital psychiatrique avec un tranquillisant de la famille des benzodiazépines : le MEDAZEPAM.

Ce psychotrope a été administré à 40 malades sous forme de gélules dosées à 10 mg, la dose variant de 20 à 60 mg et la durée du traitement s'échelonnant entre 8 jours et trois mois.

- Dans 16 cas, les malades ont reçu le médicament sans association thérapeutique.
- Dans les autres cas, le médicament a été prescrit en association avec des neuroleptiques et (ou) , des antidépresseurs.

- Dans cinq cas, les malades se sont plaints d'asthénie ou somnolence,
- dans un cas, de sécheresse de la bouche,
- dans aucun cas, une aggravation imputable au produit n'a été observée.

Les travaux publiés juqu'à maintenant concernant le MEDAZEPAM, rapportent des résultats obtenus dans des services de Médecine ou, lors de cure psychiatrique ambulatoire, notre étude a eu pour objectif d'apprécier la place occupée par un tranquillisant comme le NOBRIUM, par rapport aux autres psychotropes dans un milieu psychiatrique fermé.

- En effet, quel est le rôle du NOBRIUM dans un service accueillant des malades aigus ou chroniques graves ?

En considérant le tableau récapitulatif, nous voyons que sur 40 cas, les résultats se répartissent de la manière suivante :

- Très bon	:	7 cas
- Bon	:	15 cas
- Médiocre	:	8 cas
- Nul	:	10 cas

... c'est-à-dire un nombre approximativement identique de résultats satisfaisants et de résultats médiocres ou nuls, mais la discussion de ces résultats s'impose.

- Par soucis de clarté, nous avons étudié les différents cas, en les classant en quatre groupes différents:

  - 1) Les troubles névrotiques
  - 2) L'éthylisme
  - 3) Les troubles psychotiques
  - 4) Les personnalités psychopathiques.

1 - Sur les 11 cas se rattachant aux troubles névrotiques, nous avons pour résultats :

- Très bon	:	1 cas
- Bon	:	5 cas
- Médiocre	:	3 cas
- Nul	:	2 cas.

Ce résultat qui, à priori peut paraître surprenant par rapport à l'efficacité généralement connue du MEDAZEPAM dans de tels troubles, étonne moins lorque l'on sait que sur ces 11 cas, cinq d'entre eux présentaient des troubles tels qu'il s'agissait de la troisième ou quatrième hospitalisation, ou bien, hospitalisés depuis plus de 6 mois, les malades présentaient une symptomatologie évoquant une décompensation psychotique.

Ainsi, les deux fois où le produit s'est avéré totalement inactif, il s'agissait d'une structure hystérique avec plaintes hypocondriaques permanentes, troubles évoluant de longue date, et le degré de conviction avec lequel ces deux malades se considéraient comme porteur d'une lésion organique nous a fait penser que ceux-ci étaient à tort étiquetés "névrose hystérique de conversion" et que leur trouble aurait dû, en fait, être rattaché au cadre des mélancolies délirantes à thème hypocondriaque.

Les trois cas d'efficacité médiocre comprennent :

- Deux cas de phobie de l'espace (une agoraphobie et un vertige phobique). Dans ces deux cas, le symptôme existait depuis plusieurs années et la façon dont celui-ci était utilisé par chaque malade comme un moyen de rester dans une problèmatique bien définie et structurée, nous a fait nous demander s'il ne s'agissait pas là d'un mode de défense à l'égard d'une structure psychotique sous-jacente.

- Dans le troisième cas, il s'agissait d'une sinistrose dont, en fait, l'élément central du tableau se résumait à une revendication de pension et indemnités. Chez ce sujet frustré, le symptôme organo-fonctionnel n'était exprimé que dans la mesure où un bénéfice en était espéré.

Dans les six cas où l'action du produit a été jugé très bonne ou bonne, on retrouve :

- une névrose d'angoisse
- deux dépressions réactionnelles
- une dépression névrotique
- une névrose phobique
- une sinistrose.

Dans trois cas, il s'agissait d'une première hospitalisation en particulier en ce qui concerne la névrose phobique, la phobie de trembler évoluait depuis l'enfance et l'épisode aigu semble avoir été déclenché par une transplantation récente.

Dans le cas de la sinistrose, les plaintes existaient depuis deux ans et l'intérêt du MEDAZEPAM nous a semblé tenir, entre autre, à la possibilitéd'un abord psychothérapeutique du problème.

Dans quatre cas, le MEDAZEPAM a été prescrit de façon isolée, ce qui confirme son efficacité réelle dans les troubles névrotiques.

Nous voyons donc, après analyse que lorsqu'il s'agissait de troubles névrotiques proches de ceux observés dans un service non carcéral, les résultats obtenus sont sensiblement similaires à ceux des expérimentations ayant été faites dans des services ouverts.

♦
♦ ♦

2 - Dans les huit cas d'éthylisme étudiés, nous avons :

- 4 très bons résultats
- 2 bons résultats
- 2 résultats nuls, mais dans ces deux cas, la persistance des troubles a été attribuée à une atteinte cérébrale organique.

Dans les six autres cas, les résultats ont été très bons ou bons, ce qui n'est pas pour étonner, car, pour la plupart, les malades semblaient boire dans un but d'apaisement de leur an-

xiété latente et le MEDAZEPAM semble avoir été un substitut de l'alcool quant à ses effets.

Si l'on veut considérer que l'éthylisme est en fait indissociable de problèmes névrotiques sous-jacants, cela est en faveur de l'efficacité du MEDAZEPAM dans les névroses.

♦
♦ ♦

3 - L'expérimentation du médicament chez un malade du troisième groupe nosographique nous a fait aborder le problème de l'angoisse psychotique.

Dans les 15 cas étudiés, nous avons obtenu :

- Résultat très bon	:	1 cas
- Résultat bon	:	4 cas
- Résultat médiocre	:	4 cas
- Résultat nul	:	6 cas.

Ainsi, de même que lors de troubles névrotiques évoquant une structure psychotique sous-jacente, les résultats ont été dans trois quart des cas, médiocres ou nuls. Ceci pose le problème du niveau de l'angoisse dans la maladie mentale de façon générale et dans les psychoses plus particulièrement.

- Dans le cas "très bon", l'électroencéphalogramme

montrait un tracé dont la dynamique témoignait d'une anxiété pure, et le résultat obtenu confirme la puissante action anxiolytique du MEDAZEPAM.

- Dans les quatre cas où le résultat a été jugé bon, on trouve :
  - un syndrome dépressif succédant au délire
  - un délire chronique avec culpabilité dominante
  - une agitation psychomotrice
  - une bouffée délirante.

- Dans trois de ces cas, le médicament s'est avéré efficace, alors que les éléments délirants avaient disparu du tableau clinique.

- Dans un cas, il s'agissait d'un délire chronique plus ou moins "enkysté"

- Dans les dix autres cas, quatre résultats ont été jugés médiocres parce que trop transitoires ou bien insuffisants. En effet, aux doses prescrites, si le produit semblait avoir une action sur l'agitation, celle-ci semblait moindre au niveau de l'angoisse.

En ce qui concerne les six autres cas, il s'agissait de "gros malades" qui, outre le problème de l'angoisse psychotique, posent le problème plus général du traitement dans leurs troubles. En effet, malgré les progrès de la chimiothérapie, les moyens thérapeutiques dont on dispose ont un effet qui est trop souvent transitoire.

4 - Dans les observations relatives aux "personnalités psychopathiques, on trouve :

- Très bon	:	1 cas
- Bon	:	5 cas

C'est donc dans ce cadre que l'efficacité du produit a été la meilleure.

- Dans cinq cas, il s'agissait de troubles du

-caractère : irritabilité, agressivité ;

-comportement : agitation psychomotrice.

- Dans un cas, le tableau était celui d'une dépression atypique et en association avec un antidépresseur, l'amélioration du trouble a été obtenue de façon très rapide.

Ainsi, après étude des résultats, nous nous rendons compte que les meilleurs résultats obtenus ont été dans :

- Les troubles névrotiques
- L'éthylisme
- Les troubles caractériels
- Les troubles psychotiques lorsque le délire était au second plan du tableau clinique, ou absent.

Par contre, dans les autres cas :

- Troubles névrotiques en voie de décompensation psychotique,
- Atteinte cérébrale organique,
- Délire aigu,

... L'efficacité du produit n'a pu être mis en évidence.
Ces résultats confirment l'activité anxiolytique du NOBRIUM.

L'innocuité et son absence quasi totale d'effets secondaires en font un anxiolytique de prescription diurne. Cette prescription ambulatoire permet une meilleure réadaptation socio-professionnelle, sans avoir à modifier le traitement du malade à sa sortie.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- ACUNA M, MENA W. - Experienca clinica con un nuevo psicofarmaco. - Orientacion Med. Buenos Aires 18, 846, 212-14, (1969).

- ARMANDO V.D, JARMA J.E, FARINA M.R.
Investigacion clinica de un nuevo derivado de las benzodiazepinas en clinica psiquiatrica.
Acta psiquiat. Psicol. Am. Latina 14,2, 163-65 (1968).

- BATARD G. - Contribution à l'étude du RO 5-4556 dans le traitement des délires aigus alcooliques.
Thèse de Médecine, Paris 1970.

- BERNSTEIN M.E, HUGHES F.W, RICHARDS A.B, FORNEY R.B.
Evaluation of mental and motor performance with the anti-anxiety drug RO 5-4556, Ethanol, and drug-Ethanol combination.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 10, 2, 386. (1967)

- BOLZANI L, SLIVAR G.
Expérimentation clinique d'un nouveau médicament anxiolytique.
Intern. Pharmacopsychiatry 2, 3, 197-205 (1969).

- BOTHIER M.F. - Emploi d'une nouvelle benzodiazepine : le RO 5-4556 en pratique hospitalière. J. Med Lyon 51, 1185, 989-91 (1970).

- BOUTILLIER H. - Essais cliniques d'un nouvel anxiolytique : le Medazepam (Nobrium). Ann. Med.-Psychol. 128, 4, 617-30 (1970).

- CALDAS U, LITVAC A.M (DE), RAMADAN Z.A, SONNENREICH C. Ensaio clinico duplamente cego entre RO 5-4556, flufenazina e placebo. 5 ème Congrès Latino-Américain de Psychiatrie, Bogota (Colombie) 24-30 Novembre 1968.

- CANO J.P. - Contribution à l'étude pharmacologique et toxicologique du Diazepam (Valium N.D) et de quelques autres benzodiazepines. Thèse de Pharmacie, Marseille 1969.

- CARUSO MADALENA J. - Ensaios clinicol preliminares com o RO 5-3350. Rev. Psiquiat. 8, 16, 139-42 (1969).

- CARUSO MADALENA J.- Ensayos clinicos con el RO 5-4556 (Nobrium). 5ème Congrès Latino-Américain de Psychiatrie Bogota (Colombie) 24-30 Novembre 1968.

- CARUSO MADALENA J. - Estudio electroencefalografico del RO 5-4556 (Nobrium). 5ème Congrès Latino-Américain de Psychiatrie, Bogota (Colombie), 24-30 Novembre 1968.

- CARUSO MADALENA J. - Observacoes clinicas preliminares com um novo derivado benzodiazepinico - o RO 5-4556. Folha Med. 55, 2, 221-27 (1967).

- CIBANALSASTRE E. - La medicina psicosomatica y sus relaciones con la medicina interna. Ensayo de un nuevo tranquilizante.
Notic. Med. 3, 230, 20 (1969).

- CIRILLI M, PRAINGY M (DE) - le traitement par le Medazepam des états d'agitation de l'alcoolisme aiguë et chronique. Med. Interne 5, 3, 299-301 (1970).

- CLAUDE R, PILLEGAND B. - Utilité des tranquillisants en gastro-entérologie -
Intérêt d'un nouveau psychotrope - le RO 5-4556.
8ème Congrès Intern. Gastro-entérol. Prague 7-13/7/68.

- DANEMAN E.A. - A comparative trial of Medazepam (Nobrium) in anxiety-depressive states.
Psychosomatics 10, 6, 366-69 (1970).

FELIX H. - Etude thérapeutique d'une nouvelle benzodiazepine (A propos de 182 observations).
Cah. Med. Lyonnais 46, 4, 321-23 (1970).

- FOKSTUEN T. - Nobrium, another benzodiazepine derivative 29 months of experience.
Int. Pharmacopsychiat. 3, 2, 130-35 (1969).

- FRANKE K.H.- Zur Behandlung von Phobien mit einem neuen Anxiolyticum.
Arzheimittel-Forsch. 18, 12, 1570-71 (1968).

- GALEANO MUNOZ J, DOKOW F. - El RO 5-4556 en el tratamiento del alcoholismo cronico.
Dia Med. Uruguayo 34, 411, 23-25 (1967).

- GALLEY P. - Le Nobrium en pratique gastro-entérologique courante.
journal de Thérapeutique, 1, 3, 164-65 (Mars 1970).

- GAYRAL L, FOURNIE H. - Etude clinique du Medazepam (RO 5-4556). Thérapie 25, 4, 753-70 (1970).

- GOLDSTEIN N - Experiencias clinicas con un ansiolotico nuevo - RO 5-4556.
Dia Med. Uruguayo 34, 415, 146-49 (1967).

- GONZALEZ JARA F - Nueva medicacion tranquilizante "Nobrium" eficaz en el tratamiento de sindromes de origen psico-neurovegetativo.
Notic. Med. 3, 283, 26 (1969).

- GUEGUEN G. - Contribution à l'étude d'un nouveau médicament.
Thèse de Médecine, Bordeaux 1968.

- HEINEMANN H, HARTMANN A, STURM V. -
Der Einfluss von Medazepam auf die Schlafwach-Regulation von wachen, unnarkotisierten Katzen.
Arzneimittel-Forsch. 18, 12, 1557-59 (1968).

- HEINEMANN H, HARTMANN A, STOCK G, STURM V.
Die Wirkung von Medazepam auf Schwellen subcorticaler, limbischer Reizantworten, gemessen an unnarkotisierten, frei beweglichen Katzen.
Arzneimittel-Forsch. 20, 3, 413-15 (1970).

- KRAKOWSKI A.J. - Preliminary observations on the use of RO 5-4556 in Psychiatric disorders characterized by anxiety-tension.
Psychosomatics 7, 3, 150-51 (1966).

- KRAKOWSKI A.J. - A new benzodiazepine for treatment of anxiety tension states.
Psychosomatics 8, 2, 73-78 (1967).

- LAFFRANCHINI S. - Réflexions générales sur l'utilisation des tranquillisants dans la pratique médicale.
Med. Hyg. 26, 847, 1370-72 (1968).

- LAUFFER S, SCHMID E.
Duennschichtchromatographisch-spektrophotofluorimetrische Bestimmung von 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl--1H-1,4-benzodiazepin. (Medazepam).
Arzneimittel-Forsch. 19, 5, 740-41 (1969).

- LEUBE H. - Erweiterung therapeutischer Moeglichkeiten durch einen neuen tranquilizer.
Arsneimittel-Forsch. 18, 12, 1566-68 (1968).

- MARRON BALLESTEROS J.A. - Experiencias clinicas con un nuevo ansiolitico en patologia gastrointestinal.
Med. Klin. Ed. Espan. 9, 89, 95-96, 99 (1969).

- MELO CAEIRO (DE) F. - Ensaio clinico com o novo tranquilizante RO 5-4556.
Medico, Porto 20, 912, 765,766,769-70 (1969).

- MEUSERT W. - Vergleichende Untersuchungen mit Nobrium, einem neuen psychotropen praeparat.
Med. Welt. 19, 30, 1686-89 (1968).

- MINICONI P, PERRIN D, LESCHALLIER de LISLE L.R, BAILLEUX A, LAMY C.- Etude clinique d'un nouveau médicament psychotique.
Ouest Med. 23, 19, 1629-34 (1970).

- PAUCHANT M, BERNARD J.M. - Etude clinique d'un nouveau psychotrope anxiolytique - le RO 5-4556 à propos de 30 cas. Lille Méd. 15, 1, suppl. 1 (Acual.) 153-59 (1970).

- RANDALL L.O, SCHALLEK W, SCHECKEL C, BANZIGER R, MOE R.A. - Zur Pharmakologie des neuen Psychopharmakons 7-Chlo-2,3 - dihydro - 1 - methyl - 5 - phenyl - 1H - 1,4 - benzodiazepin (RO 5-4556). Arzneimittel-Forsch. 18, 12, 1542-45 (1968).

- REIMER F. - Vergleichende Untersuchungen uber das Wirkungsprofil einiger Benzodiazepin-Derivate. Arzneimittel-Forsch. 18, 12, 1568-69 (1968).

- REIMER W. - Clinical study of a new benzodiazepine. in "First Int. Congr. on Higher Nervous Activity of Coll. Int. Activ. Nerv. Super", Milan 18-20 Oct. 1968 (Int. Congr. Serv. N° 171), p 52. Abstr. 110, Excerpta Med. Amsterdam 1968.

- RIEDER J, RENTSCH G. - Métabolismus und Pharmakokinetik des neuen Psychopharmakol. 7 - Chor - 2,3 - dihydro - 1 - methyl - 5 - phenyl - 1H - 1,4 - benzodiazepin (RO 5-4556) beim Menschen. Arzneimittel-Forsch. 18, 12, 1545-56 (1968).

- SCHALLEK W, LEWINSON T, THOMAS J. - Power spectrum analysis as a tool for statistical evaluation of drug effects on electrical activity of brain. Intern. J. Neuropharmacol. 7, 1, 35-46 (1968).

- SCHMID W, STAIGER G.R. - Chromosome studies on bone marrow from chinese hamsters treated with benzodiazepine tranquillizers and cyclophosphamide Mutation Res. 7, 1, 99-108 (1969).

- SCHOPBACH R.R. - A pilot study with RO 5-4556 in the treatment of anxiety and depression.
Intern. J. Neuropsychiat. 3, 6, 494-96 (1967).

- DA SILVA MOUTINHO S. - Observacoes clinicas preliminares com um novo derivado benzodiazepinico - RO 5-4556.
Hospital, Rio de Janeiro 73, 5, 261-66 (1968).

- SPIEGELBERG U, PETILOWITSCH N, BETZ B. -
Medazepam, ein neuer tranquilizer - Einfache pruefung, intra-individuelle Vergleiche und Kombinations-therapie.
Arzneimittel-Forsch. 18, 12, 1559-63 (1968).

- UGER E. - Pilot study with RO 5-4556 in emotionally disturbed retarded children.
Current Therap. Res. 10, 4, 187-95 (1968).

- VEGA D. - Ansayo clinico de un nuevo tranquilizante en la medicacion previa a la anestesia quirurgica.
Dia Med. Uruguayo 34, 420, 330, (1968).

- VENHOFFEN J.M, WEISS D. - Klinische Erfahrungen mit Medazepam bei gastrointestinalen Erkrankungen.
Arzneimittel-Forsch. 18, 12, 1569-70 (1968).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

M. Robert MALLET

VU

Le Doyen de la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

M. RAPIN

VU

Le Président de Thèse

M. BOURGUIGNON

Imprimerie POLY-FLASH 80 - ROUY-le-GRAND (par Nesle) Tél. 7